心理科学进展 2018, Vol. 26, No. 3, 488–495
Advances in Psychological Science DOI: 10.3724/SP.J.1042.2018.00488

阿尔茨海默病的早期阶段：主观认知障碍？*

张馨月 余 林
(西南大学心理学部心理健康与社会适应实验室；西南大学心理健康教育研究中心，重庆 400715)

摘 要 主观认知障碍(subjective cognitive impairment, SCI)是指个体有认知障碍主诉，但不存在认知障碍或病理方面的客观证据，近年来成为阿尔茨海默病(AD)研究领域关注的热点问题，不仅是因为其症状本身较为常见，而且研究人员发现 SCI 的患者相比无 SCI 患 AD 的概率更大，极有可能是 AD 及轻度认知障碍(Mild cognitive impairment, MCI)的更早阶段。但目前学界就该症状的预测效果存在极大分歧。本文对主观认知障碍的研究状况进行了系统梳理，主要包括其概念与测量，脑变化与生物标志物，与 MCI 和 AD 的关系及对未来研究方向的展望。

关键词 主观认知障碍；阿尔茨海默病；预测
分类号 R395

当前中国正逐步进入老龄社会，随着老年人口的激增，如何成功老化成为社会和学界关心的重大课题，而老年痴呆作为威胁老年人健康的第四杀手(赵静洁，凌云，王兴璇，吴桂元，李翠松，2008)，更成为近年来的研究热点。阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)是老年痴呆中患病率最高也是最常见的一种病症，它是一种起病隐匿的进行性发展的神经系统退行性疾病，临床上以认知障碍、执行功能障碍以及人格和行为改变等表现为特征，由于该病症具有不可逆性，所以研究人员将目光转向阿尔茨海默病的早期阶段，试图从早期阶段入手进行干预，以此降低和延缓阿尔茨海默病的症状。早期研究者认为，轻度认知障碍(Mild cognitive impairment, MCI)是阿尔茨海默病的早期阶段(Morris et al., 2001)，但实际上在这个阶段患者已经出现了明显的临床上的病变，其认知水平明显低于正常老年人，研究者开始怀疑是否存在比 MCI 更早的阶段。

早在 1982 年，Reisberg, Ferris, de Leon 和 Crook 提出认知障碍包括 7 个阶段，分别为无损伤阶段、主观认知障碍阶段、轻度认知障碍阶段(MCI 阶段)、轻度阿尔茨海默病、中度阿尔茨海默病、较严重阿尔茨海默病以及极严重阿尔茨海默病阶段。其中第二阶段为主观认知障碍(subjective cognitive impairment, SCI)，即患者有记忆障碍主诉，但是检测不出客观临床表现。研究者发现虽然处于这一阶段的患者客观认知表现在检测中处于正常水平，但其脑代谢与无 SCI 的正常人相比还是有所差异；并且在认知衰退的最初阶段，个体更有可能注意到客观检测手段难以量化的认知功能的变化(Amariglio et al., 2012)。因此，主观认知障碍被作为比 MCI 更早的阶段引起了研究人员的重视。

目前对于主观认知障碍的研究刚起步，涉及到的很多方面在学界并没有达成一致，本文对当前主观认知障碍的相关研究进行了系统梳理，期望对当前有关阿尔茨海默病早期阶段的研究有一个全面的把握。

1 主观认知障碍概念的演变与争议

由于不同的学者采取的研究角度不同，所以关于主观认知障碍的名称与概念并没有形成一致的说法。最早出现的名称为 1982 年 Reisberg 提出的主观认知障碍(SCI)，主要指个体有认知障碍主诉，但是并不存在认知障碍或病理的客观证据，

收稿日期：2017-04-21
* 重庆市人文社会科学重点研究基地重点项目资助(项目号：16SKB026)。
通信作者：余林, E-mail: yulin@swu.edu.cn

多发生于健康老年人群中，后来他们还提出了SCI 的基本特征：首先, SCI 并不是 AD 或者 MCI 的一种，而是比 MCI 更早的一个阶段，这个阶段大概持续 15 年左右; 其次 SCI 是患者的一种主观体验，而不是通过客观的检测手段检测得出的; 第三由于抑郁、焦虑及其他情感障碍型疾病与 SCI 症状有一定联系，在诊断 SCI 时应注意排除这些疾病的干扰(Reisberg et al., 2008)。当时的研究并没有包含患者完整的的认知能力，主要是对其记忆方面是否出现障碍进行调查询问。随着研究的不断进行和发展，开始有学者认为 SCI 这一名称并不确切，不能很好的说明主观认知障碍的性质，从而提出 subjective cognitive decline (SCD)这种说法(Jessen et al., 2014a)，持该种术语观点的研究人员认为，decline 反映了个体认知恶化的进行性质，而 impairment 更像是主观经历的损伤结果，不能反映时间的变化过程，也不能突出与之前相比更差的认知功能水平，所以用 SCD 来描述这种症状更为贴切。

当前对主观认知障碍的概念主要包括两种观点。其一是强调认知中的记忆部分，包括主观记忆功能障碍，主诉记忆抱怨等名称。主观记忆功能障碍(subjective memory impairment, SMI)是指个体有记忆功能下降的感受，但客观检查记忆功能正常，持该观点的研究者通常把 SMI 用于 AD 的早期案例，判断其在诊断、预测 AD 风险上的价值(Jessen et al., 2014b)。而主诉记忆抱怨(subjective memory complaints, SMC)是指个体投诉自身记忆功能下降，但无客观证据，与 SMI 的定义基本一致，不过更强调病症对患者带来的困扰。目前关于 SMC 的研究主要集中在与客观记忆表现的关系上，与以往的排除认知障碍个体的研究有所不同，一些学者加入了有认知障碍的个体作为对照组来进行比较，结果发现在有认知障碍的个体中，SMC 的预测作用更加明显(Schofield et al., 1997)。另外，有研究发现 SMC 与患 AD 风险的联系随教育水平的不同而发生变化，在高教育水平人群中 SMC 与患 AD 风险的联系显著强于低教育水平人群(van Oijen, de Jong, Hofman, Koudstaal, & Breteler, 2007)。需注意的是个体认为自身记忆减退通常与抑郁症状也有密切关系，因此需要陪同者的相关信息报告。

另一种观点则是在强调记忆障碍基础上的整体认知功能的衰退，如主观认知功能衰退(subjective cognitive decline, SCD)、主观认知障碍抱怨(subjective cognitive complains, SCCs,)等说法，其中 SCCs 是指个体对于自身认知障碍进行投诉，并其本身可能伴有记忆障碍。目前关于 SCCs 的研究主要集中于与 MCI 的关系及其对诊断 MCI 的作用的探索上，研究中主要存在两个问题有待解决(Mitchell, 2008a), MCI 流行病是如何被 SCCs 影响的？SCCs 该如何定义和测量？此外，有研究表明对 SCCs 的界定应区分其程度，例如 Grut 等人把 SCCs 分为“slight”和“marked”两种等级，研究结果显示“marked”等级更易区分有无 MCI (Grut et al., 1993)。

尽管有关 SCI 的说法众多，但进行比较可以发现：这些描述都是围绕着一个基本点即个体自身认为存在认知方面的障碍但无客观证据来展开的，并且研究的最终目的都是指向探究与 MCI 或是 AD 是否有关。其差异可概括为两方面，一是侧重点不同，一些研究关注全面认知障碍而还有一些却仅关注记忆障碍，这就导致不同的说法; 二是结果与过程的强调上不同。尽管主观认知障碍是认知损伤的某种结果，但也有研究者强调应该包含过程，如 subjective cognitive decline 概念就更突出了病症时间的变化，而后的 subjective cognitive complaint 一词的表述则突出了此类患者的就诊倾向。目前国内外使用较多的概念名称为最早出现的 SCI 及后来提出的 SCD。

2　主观认知障碍的诊断

由于对主观认知障碍的概念存在分歧，其诊断标准也尚未得到统一。早期学界几乎不存在有关主观认知障碍诊断标准的系统论述，对其诊断大多是基于 Reisberg 等人提出的 SCI 的概念特征，如 Rodda 等人关于 SCI 诊断的看法是在 Reisberg 的说法上加入了 SCI 患者在其他方面的正常表现，即 SCI 并不属于 MCI 或者 AD，患者无精神或情感性障碍，具有正常的日常生活能力，与正常人的认知测试结果并没有显著差异，但自我感觉记忆等认知功能出现下降，并出现困扰等(Rodda et al., 2010)。

而后学者们根据自己对于主观认知障碍所做的概念定义来赋予其诊断标准。2014 年，Jessen 等人不仅建议把名称统一为主观认知下降(subjective cognitive decline, SCD)，并在此基础上提出了三

条诊断标准，第一个标准是指虽无客观检测证据，但是个体认为自身认知功能在不断下降。第二个标准是对患者的诊断应包含其所有认知能力，而不是像以往一些研究那样仅仅局限于记忆；第三个标准是这类疾病具有进行性质，也就是说患者认为自己的认知功能有障碍并不是由于突发性的主观经历造成的损伤，而是个体可以感受到的认知功能水平与前一段时间相比逐渐变差的一种体验。另外，他们还提出了 SCD PLUS 诊断表，这是一项包含主观认知障碍相关特征的临床前 AD 的诊断条目表，主要包括记忆力主观下降、SCD 至少存在 5 年、SCD 发病患者年龄在 60 岁以上、对于 SCD 的存在持忧虑态度、需知情人提供患者认知下降的信息、存在 ApoEε4 基因型，这个列表的提出体现了临床前 AD 存在的可能性，并完善了 SCD 作为临床前 AD 的症状标志物的相关研究。

2016 年，SCD-I 工作小组(该小组于 2012 年 10 月成立，成员来自 AD 的基于临床的科学研究人员)对近些年存在的主观认知障碍的诊断标准进行了总结，提出的诊断标准主要包括以下几个方面：1)个体自身体验到与之前正常状态相比认知能力(执行、注意、视觉空间及语言等能力)持续下降，并且与刺激性事件无关。2)在标准认知测验中表现正常，通常这些测验可用于分辨 MCI (即 MCI 阶段，个体在标准认知测验中明显低于正常对照群体)。3)应排除精神或神经系统疾病(除 AD 外)及药物滥用等引起的认知下降(Molinuevo et al., 2017)。

时至今日，学界对于主观认知障碍的诊断标准的分歧，主要有以下几个方面：1)对认知能力下降过程的重视程度不同，Jessen 等人明确指出主观认知障碍应该是具有进行性质的，患者应体验到认知水平逐渐变差的过程，并且诊断时应加入知情人的信息提供；而其他诊断标准则主要强调存在这样一个主观抱怨的现象。2)内容上，除了由于对概念理解上的不一致导致的诊断中的认知范围到底是全面认知能力还是主要以记忆为主的分歧外，对是否应该包含诸如 ApoEε4 基因型等神经生物学标志上也存在分歧。3)时间上，主观认知障碍的发病时间及持续时间的长短标准同样存在很大分歧。

另外，在主观认知障碍的诊断手段上目前也并没有统一，运用的较多的是问卷调查，但这种方式仍存在一些问题，如问卷中的题目多集中于询问患者的记忆，这就等同于将主观认知障碍限制于主观记忆障碍，极有可能导致筛掉发展为非典型性 AD 的患者。Smart 和 Krawitz (2015)的研究发现 SCI 患者的注意及决策力都比普通人低，所以单纯的关注认知中的记忆方面可能较为片面。随着社会的进步科技的发展，近些年来越来越多的研究人员开始运用神经影像学技术试图探测 SCI 患者是否存在与正常老年人不同的脑变化，或者是否存在与 MCI 或 AD 患者相似的具有预测作用的脑变化，未来这有可能成为其诊断手段之一。

3 主观认知障碍的脑机制及生物标志物

尽管 SCI 患者会存在一些明显的行为变化，但是由于 SCI 患者认知功能的临床检测往往与对照组没有明显差异，所以其在脑结构与功能及其生物标志物上是否存在差异就成为研究者非常关注的一个重要问题。

3.1 主观认知障碍的脑机制

研究表明，在患 AD 后会产生全脑萎缩和局部病变(包括内侧颞叶、后部顶叶、枕叶等) (de Leon et al., 1995)以及在 MCI 阶段，患者的脑组织如海马等会出现萎缩情况(Jack et al., 1999)，那么是否可以猜测在 SCI 阶段这种萎缩或者病变就已初见端倪，研究人员对此进行了相关研究。Stewart 等人利用 MRI 技术在对主观认知障碍患者进行的纵向研究中发现，主观认知障碍与随后的海马体积变化有相关，并且这种相关会随着主观认知障碍的发展而发展，海马、脑脊液、灰质体积和皮质下白质部分的病变都会增加。另外，有研究发现内嗅区容积改变要先于海马(Jessen et al., 2006)，这可能是早期出现轻微记忆障碍的原因，随着海马容积改变的发生，记忆问题则越来越严重。研究还表明 SCI 个体海马容积改变左右并不对称，与对照组相比，主观认知障碍个体左侧海马容积缩小显著(van der Flier et al., 2004)。

颞、顶叶及额叶局部脑葡萄糖代谢率(regional cerebral metabolic rate of glucose, rCMRglu)异常降低是 AD 患者发病早期的一个表现，随着病情的发展，代谢异常区域 rCMRglu 进行性下降，rCMRglu 的下降程度与疾病的严重程度呈良好相关，PET 利用这些特异性的代谢改变可早期诊断 AD，而后一些学者也通过这种方法来检测 SCI 患者是否存在代谢改变。Sheef 等利用[^{18}F] FDG-PET

(β-2-[[18]F]-Fluoro-2-deoxy-D-glucose Positron Emission Tomograpgy)和 MRI 对主观认知障碍组和对照组进行检查时发现，主观认知障碍组显示出右侧楔前叶中的代谢减退和右内侧颞叶中的代谢异常，右侧海马体灰质体积减少(Scheef et al., 2012)。随访时，主观认知障碍受试者的情景记忆测量表现比对照组的表现更差，并且主观认知障碍组的纵向记忆下降与基线水平的右侧楔前叶的葡萄糖代谢减少有关，这些结果支持主观认知障碍作为 AD 的最早表现的观点。

另外研究人员发现 SCI 阶段患者的脑活动与发展为 AD 的脑活动之间可能存在着一种代偿性变化。Rodda 等(2011)运用 FMRI 技术在给 11 名主观认知障碍患者、10 名对照群体进行注意分散任务，比较两组被试脑的激活程度时发现，主观认知障碍组在左内侧颞叶，双侧丘脑，后侧扣带回尾状核以及左侧海马和海马旁回上活动增强，这种增强的模式类似于在 AD 患者做注意分散任务时的活动减弱模式，这可能表明了一种代偿性变化。而且 Rodda 等人(2009)利用 fMRI 在对主观认知障碍和对照组群体进行记忆编码任务时同样发现了这种代偿性变化，国内有学者认为 A D 病理生理改变的早期表现为内侧颞叶代偿性活动增强，而随着 SCI 疾病的进展最后发展为减弱(朱敏敏，孙中武, 2014)。

3.2　主观认知障碍与生物标志物

AD 的生物标志物主要有海马体积和 CSF (脑脊液)，CSF 包括三个生化指标：Aβ42、总 tau 蛋白(T-tau)、磷酸化 tau 蛋白(P-tau)，这些指标能够间接反映 AD 患者脑部病变程度。有研究假设称 AD 的病理发展是从 Aβ42 发生变化开始(Jack et al., 2010)，Aβ42 的变化程度与细胞外老年斑块相关，AD 患者 Aβ42 水平下降可能是由于其易聚集成斑块，使溶于脑脊液的 Aβ42 含量相应减少，而后研究表明，病理确诊的 AD 患者生前脑脊液中 Aβ42 含量下降。除 Aβ42 变化外，T-tau、P-tau 含量升高也是 AD 的重要标志物(Buerger et al., 2006)，T-tau、P-tau 的变化程度主要与细胞内神经元纤维缠结相关，而两者水平升高可能与轴索、神经元受损导致 tau 蛋白进入细胞外液有关(Blennow & Hampel, 2003)。T-tau 上升通常为神经元损伤和认知退化强度的标志物，而 P-tau 上升和 Aβ42 下降为认知退化过程的标志物。

如果主观认知障碍是 AD 的早期阶段，那么是否可以认为在此阶段患者已经出现 Aβ42 等一系列生物标志物的变化。Erik 等人对 57 名健康被试做 CSF 基线测试并跟踪调查 3 年发现，Aβ42 的低基线水平与影响生活质量的主观认知障碍的发展相关，Aβ42 与 P-tau 的结合被发现能预测主观认知障碍的病理发展，即两者结合预测认知下降有较高准确率(Stomrud, Hansson, Blennow, Minthon, & Londos, 2007)。此后的研究表明主观认知障碍患者比正常人更易出现脑脊液结合型指标异常。Mosconi 等人(2008)通过对携带有 ApoEε4 基因的主观认知障碍患者和正常人进行比较，发现脑脊液 P-tau、Aβ42 的比值与脑代谢指标结合有助于区分二者。但也有学者提出在主观认知障碍患者中，Aβ42 是最好的预测临床进展的 CSF 标记物 (van Harten et al., 2013)。研究结果的不同可能是由于被试群体的年龄差异以及研究时间长短不同所造成的。2015 年，Wolfsgruber 等通过对既有 MCI 又存在记忆领域的主观担忧的个体进行研究时发现，主观担忧的严重程度与暗示 AD 的异常 CSF 标志物相关，这可能对于收集更可能演变为 AD 病理的样本有用处。虽然 CSF 中的指标变化作为 AD 的生物标志物可能在 SCI 阶段有所表现，但这是否可以成为主观认知障碍的诊断标准之一还有待进一步研究。

4　主观认知障碍对 MCI 及 AD 的预测作用

MCI 作为 AD 的早期阶段已得到研究者的确认。这个阶段的患者认知已然出现障碍，采用蒙特利尔认知评估量表(Mon-treal Cognitive Assessment, MoCA)和简易精神状态检查(Mini-Mental State Exam, MMSE)等手段可以对其进行筛查，很多研究已把 MCI 作为 AD 的早期诊断标准之一，并把 MCI 人群视为 AD 的高危人群。虽然 MCI 作为 AD 的早期阶段已被很多学者承认，但是否在 MCI 之前还存在一个很长的发展阶段，即 SCI 阶段，学界存在很大的争议。

争议之一就是 SCI 是否可以预测 AD。Reisberg, Shulman, Torossian, Leng 和 Zhu (2010)的研究发现 SCI 患者比无 SCI 的健康人群认知下降得更快，从 SCI 转化为 MCI 要 15 年左右的时间，而从 MCI 到 AD 只需要 7 年左右的时间，并且转化率都比较高，所以应注意 SCI 的预后。然而也有学者持

不同的意见，Geerlings, Jonker, Bouter, Adèr 和 Schman (1999)等人对有主诉记忆障碍的人群进行3年多的追踪研究发现，主诉记忆障碍与AD的相关仅在正常老年群体中存在，而对于有认知障碍的老年人来说二者没有任何关联，也就是说 SCI 对于 AD 的预测价值还有待商榷。这两种研究结果的差异可能是由于跟踪调查的时间不同。另有研究称 SCI 并不像 MCI 那样随时间而完全稳定(Stewart et al., 2011)，大多数小于5年的追踪研究基本不能发现 SCI 与记忆等认知障碍有任何联系。此外对 SCI 的概念理解存在不一致，不同研究采用的研究手段和诊断标准不同也有可能是造成结果不同的原因。在 SCI 和 AD 的关系研究上，有学者认为不存在主观记忆障碍可能是排除 AD 的一种方法，并且可以成为 AD 发生率较低地区的筛选计划中的预选标准(Mitchell, 2008b)，而加上信息提供者提供的关于SCI患者的情况(如患者确实表现出记忆力有所减退的现象等)可以增加SCI预测程度的可靠性(Carr, Gray, Baty, & Morris, 2000)。

在 SCI 和 MCI 的关系研究上也存在很大争议。首先在 SCI 是否应被考虑为 MCI 的一个诊断标准这个问题上存在争议，由于两者在研究中关系密切，所以 SCI 常被考虑为 MCI 的一个核心特质，但一些研究认为主客观认知障碍之间关系比较模糊，假若随意将 SCI 作为 MCI 的诊断标准，这可能导致很多无 SCI 但在未来却发展为 AD 的人在 MCI 诊断时被排除，从而降低 MCI 诊断的精确性(Lenehan, Klekociuk, & Summers, 2012)；并且有学者认为目前关于 SCI 的相关研究还远未完善，强行加入 MCI 只会造成诊断混乱(Edmonds, Delano-Wood, Galasko, Salmon, & Bondi, 2014)。其次关于 SCI 对 MCI 的预测效果也存在争议，Peter 等人在一项历时 3 年的跟踪调查中发现 SCI 对 MCI 或是 AD 是存在预测效果的，但也有研究表明 SCI 在无认知障碍的正常人群中是无预测效果的，在像 MCI 这样已经出现认知障碍的人群中才可能会预测到接下来的认知下降。而一项关于主观记忆投诉及客观记忆障碍的关系研究中发现，在 MCI 患者中，那些确实存在认知障碍的人所报告自身存在主观记忆障碍的频率可能仅反映其执行功能的异常，对于验证记忆障碍几乎无价值，想要证实记忆存在损伤还需陪伴人的报告(Fyock & Hampstead, 2015)。

此外研究者发现主观认知障碍与情感性疾病的关系也让 SCI 的预测作用这个问题更加复杂化，如抑郁症、焦虑等都有可能会能引起主观认知障碍。Nikkil 等人的研究发现 SCI 与情感性疾病之间存在积极关系，SCI 与抑郁之间可能存在相互依存的关系，SCI 与焦虑之间由于个体更倾向于担心失去某种功能，从而产生焦虑情绪，二者关系同样密切(Hill et al., 2016)。Jessen 等人也得出了同样的结论，抑郁与焦虑可能加剧 SCI，SCI 也可能影响二者的发展。Sinoff 等人提出焦虑与主观记忆下降存在着关联，不可分割，并且可能成为患者未来认知下降的一种强烈的预测因素(Sinoff & Werner, 2003)。这意味着在探讨主观认知障碍与 MCI 与 AD 的关系时就需多加留意，因为即使一名患者被查出患有主观认知障碍，在未来也不一定会发展为 MCI 或是 AD，他也有可能是由于抑郁或是焦虑所引发的对自身认知能力的怀疑。

综上所述，虽然主观认知障碍与 MCI 及 AD 存在高相关，但是对于其是否是发展为 AD 的一个必经阶段，目前学界仍持怀疑态度，还需要大量的追踪研究结果的进一步验证。

5 研究现状及展望

关于主观认知障碍的研究处于起步阶段，虽近几年学界对其关注力度有所提高，但仍存在一些问题亟待解决。首先其名称并未得到统一，如前文所述，不同的学者由于研究角度不同，对其命名也各不相同，这样并不利于学者间进行交流讨论，分享该领域的最新研究进展，应尽快对主观认知障碍各方面进行总结，提炼出最具代表性的、为学界所共同承认的名称。其次虽有一些研究证明处于主观认知障碍阶段的老年人与正常老年人的脑机制及认知能力等方面存在差异，但仍缺乏较为标准的认知测试及标准可以直接对其进行检测(Rentz et al., 2013)。目前，一些神经心理学家试图从神经成像，认知神经科学和临床/实验性神经心理学中转化出新的灵敏的认知测量及问卷，期望将 SCI 与正常老年人及 MCI 进行区分，但关于这方面的研究还十分有限，仅有一篇公开发表研究对 SCI 及 MCI 患者的关联记忆能力是否有差异进行讨论(Polcher et al., 2017)，未来应从多角

度入手探索发现更多可区分 SCI 及 MCI 的相关敏感因素，寻找较为合适的 SCI 测量方法。最后，由于患主观认知障碍的老年人并不都会发展为 MCI 或是 AD，所以应对其进行大样本跟踪调查，寻找导致 SCI 患者最终走向 AD 的特征及原因。

参考文献

赵静洁, 凌云, 王兴璇, 吴桂元, 李翠松. (2008). 综合护理对老年性痴呆认知功能障碍改善的临床观察. *护士进修杂志, 23*(20), 1865–1866.

朱敏敏, 孙中武. (2014). 痴呆领域中的新概念: 主观认知功能障碍. *国际神经病学神经外科学杂志, 41*(1), 77–81.

Amariglio, R. E., Becker, J. A., Carmasin, J., Wadsworth, L. P., Lorius, N., Sullivan, C., … Rentz, D. M. (2012). Subjective cognitive complaints and amyloid burden in cognitively normal older individuals. *Neuropsychologia, 50*(12), 2880–2886.

Blennow, K., & Hampel, H. (2003). CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology, 2*(10), 605–613.

Buerger, K., Ewers, M., Pirttilä, T., Zinkowski, R., Alafuzoff, I., Teipel, S. J., … Hampel, H. (2006). CSF phosphorylated tau protein correlates with neocortical neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease. *Brain, 129*(11), 3035–3041.

Carr, D. B., Gray, S., Baty, J., & Morris, J. C. (2000). The value of informant versus individual’s complaints of memory impairment in early dementia. *Neurology, 55*(11), 1724–1727.

de Leon, M. J., Convit, A., DeSanti, S., Golomb, J., Tarshish, C., Rusinek, H., … George, A. E. (1995). The hippocampus in aging and Alzheimer's disease. *Neuroimaging Clinics of North America, 5*(1), 1–17.

Edmonds, E. C., Delano-Wood, L., Galasko, D. R., Salmon, D. P., & Bondi, M. W. (2014). Subjective cognitive complaints contribute to misdiagnosis of mild cognitive impairment. *Journal of the International Neuropsychological Society, 20*(8), 836–847.

Fyock, C. A., & Hampstead, B. M. (2015). Comparing the relationship between subjective memory complaints, objective memory performance, and medial temporal lobe volumes in patients with mild cognitive impairment. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring, 1*(2), 242–248.

Geerlings, M. I., Jonker, C., Bouter, L. M., Adèr, H. J., & Schmand, B. (1999). Association between memory complaints and incident Alzheimer’s disease in elderly people with normal baseline cognition. *American Journal of Psychiatry,* 156(4), 531–537.

Grut, M., Jorm, A. F., Fratiglioni, L., Forsell, Y., Viitanen, M., & Winblad, B. (1993). Memory complaints of elderly people in a population survey: variation according to dementia stage and depression. *Journal of the American Geriatrics Society, 41*(12), 1295–1300.

Hill, N. L., Mogle, J., Wion, R., Munoz, E., DePasquale, N., Yevchak, A. M., & Parisi, J. M. (2016). Subjective cognitive impairment and affective symptoms: A Systematic Review. *The Gerontologist, 56*(6), e109–e127.

Jack, C. R., Jr., Knopman, D. S., Jagust, W. J., Shaw, L. M., Aisen, P. S., Weiner, M. W., … Trojanowski, J. Q. (2010). Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *The Lancet Neurology, 9*(1), 119–128.

Jack, C. R., Jr., Petersen, R. C., Xu, Y. C., O’Brien, P. C., Smith, G. E., Ivnik, R. J., Kokmen, E. (1999). Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology, 52*(7), 1397.

Jessen, F., Amariglio, R. E., van Boxtel M., Breteler, M., Ceccaldi, M., Chételat, G., … Wagner, M. (2014a). A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer’s disease. *Alzheimer’s & Dementia, 10*(6), 844–852.

Jessen, F., Feyen, L., Freymann, K., Tepest, R., Maier, W., Heun, R., … Scheef, L. (2006). Volume reduction of the entorhinal cortex in subjective memory impairment. *Neurobiology of Aging, 27*(12), 1751–1756.

Jessen, F., Wolfsgruber, S., Wiese, B., Bickel, H., Mösch, E., Kaduszkiewicz, H., … Wagner, M. (2014b). AD dementia risk in late MCI, in early MCI, and in subjective memory impairment. *Alzheimer's & Dementia, 10*(1), 76–83.

Lenehan, M. E., Klekociuk, S. Z., & Summers, M. J. (2012). Absence of a relationship between subjective memory complaint and objective memory impairment in mild cognitive impairment (MCI): Is it time to abandon subjective memory complaint as an MCI diagnostic criterion? *International Psychogeriatrics, 24*(9), 1505–1514.

Mitchell, A. J. (2008a). Is it time to separate subjective cognitive complaints from the diagnosis of mild cognitive impairment? *Age and Ageing*, *37*(5), 497–499.

Mitchell, A. J. (2008b). The clinical significance of subjective memory complaints in the diagnosis of mild cognitive impairment and dementia: A meta-analysis. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *23*(11), 1191–1202.

Molinuevo, J. L., Rabin, L. A., Amariglio, R., Buckley, R., Dubois, B., Ellis, K. A., … Jessen, F. (2017). Implementation

of subjective cognitive decline criteria in research studies. *Alzheimer's & Dementia, 13*(3), 296–311.

Morris, J. C., Storandt, M., Miller, J. P., McKeel, D. W., Price, J. L., Rubin, E. H., & Berg, L. (2001). Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. *Archives of Neurology, 58*(3), 397–405.

Mosconi, L., de Santi, S., Brys, M., Tsui, W. H., Pirraglia, E., Glodzik-Sobanska, L., … de Leon, M. J. (2008). Hypometabolism and altered cerebrospinal fluid markers in normal apolipoprotein E E4 carriers with subjective memory complaints. *Biological Psychiatry, 63*(6), 609– 618.

Polcher, A., Frommann, I., Koppara, A., Wolfsgruber, S., Jessen, F., & Wagner, M. (2017). Face-name associative recognition deficits in subjective cognitive decline and mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease, 56*(3), 1185–1196.

Reisberg, B., Ferris, S. H., de Leon, M. J., & Crook, T. (1982). The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *The American journal of Psychiatry*, *139*(9), 1136–1139.

Reisberg, B., Prichep, L., Mosconi, L., John, E. R., Glodzik-Sobanska, L., Boksay, I., … de Leon, M. J. (2008). The pre-mild cognitive impairment, subjective cognitive impairment stage of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia, 4*(S1), S98–S108.

Reisberg, B., Shulman, M. B., Torossian, C., Leng, L., & Zhu, W. (2010). Outcome over seven years of healthy adults with and without subjective cognitive impairment. *Alzheimer's & Dementia, 6*(1), 11–24

Rentz, D. M., Parra Rodriguez, M. A., Amariglio, R, Stern, Y, Sperling, R, & Ferris, S. (2013). Promising developments in neuropsychological approaches for the detection of preclinical Alzheimer's disease: A selective review. *Alzheimer's Research & Therapy, 5*(6),58.

Rodda, J., Dannhauser, T., Cutinha, D. J., Shergill, S. S., & Walker, Z. (2011). Subjective cognitive impairment: Functional MRI during a divided attention task. *European Psychiatry, 26*(7), 457–462.

Rodda, J. E., Dannhauser, T. M., Cutinha, D. J., Shergill, S. S., & Walker, Z. (2009). Subjective cognitive impairment: increased prefrontal cortex activation compared to controls during an encoding task. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 24*(8), 865–874.

Rodda, J., Okello, A., Edison, P., Dannhauser, T., Brooks, D. J., & Walker, Z. (2010). ^{11}C-PIB PET in subjective cognitive impairment. *European Psychiatry, 25*(2), 123– 125.

Scheef, L., Spottke, A., Daerr, M., Joe, A., Striepens, N., Kölsch, H., … Jessen, F. (2012). Glucose metabolism, gray matter structure, and memory decline in subjective memory impairment. *Neurology, 79*(13), 1332–1339.

Schofield, P. W., Marder, K., Dooneief, G., Jacobs, D. M., Sano, M., & Stern, Y. (1997). Association of subjective memory complaints with subsequent cognitive decline in community-dwelling elderly individuals with baseline cognitive impairment. *American Journal of Psychiatry*, *154*, 609–615.

Sinoff, G., & Werner, P. (2003). Anxiety disorder and accompanying subjective memory loss in the elderly as a predictor of future cognitive decline. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *18*(10), 951–959.

Smart, C. M., & Krawitz, A. (2015). The impact of subjective cognitive decline on Iowa Gambling Task performance. *Neuropsychology, 29*(6), 971–987.

Stewart, R., Godin, O., Crivello, F., Maillard, P., Mazoyer, B., Tzourio, C., & Dufouil, C. (2011). Longitudinal neuroimaging correlates of subjective memory impairment: 4-year prospective community study. *The British Journal of Psychiatry, 198*(3), 199–205.

Stomrud, E., Hansson, O., Blennow, K., Minthon, L., & Londos, E. (2007). Cerebrospinal fluid biomarkers predict decline in subjective cognitive function over 3 years in healthy elderly. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *24*, 118–124.

van der Flier, W. M., van Buchem, M. A., Weverling-Rijnsburger, A. W., Mutsaers, E. R., Bollen, E. L. E. M., Admiraal-Behloul, F., … Middelkoop, H. A. M. (2004). Memory complaints in patients with normal cognition are associated with smaller hippocampal volumes. *Journal of Neurology, 251*(6), 671–675.

van Harten, A. C., Visser, P. J., Pijnenburg, Y. A., Teunissen, C. E., Blankenstein, M. A., Scheltens, P., & van der Flier, W. M. (2013). Cerebrospinal fluid Aβ42 is the best predictor of clinical progression in patients with subjective complaints. *Alzheimer's & Dementia*, *9*(5), 481–487.

van Oijen, M., de Jong, F. J., Hofman, A., Koudstaal, P. J., & Breteler, M. M. B. (2007). Subjective memory complaints, education, and risk of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia, 3*(2), 92–97.

Wolfsgruber, S., Jessen, F., Koppara, A., Kleineidam, L., & Schmidtke, K., Frölich, L., … Wagner, M. (2015). Subjective cognitive decline is related to CSF biomarkers of AD in patients with MCI. *Neurology, 84*, 1261–1268.

The early stages of Alzheimer's disease: Subjective cognitive impairment?

ZHANG Xinyue; YU Lin

(*Laboratory for Mental Health and Social Adaptation, School of Psychology, Southwest University; Center for Mental Health Education, Southwest University, Chongqing* 400715, *China*)

Abstract: Subjective cognitive impairment (SCI) is referred to as a cognitive impairment complaints with no pathological aspects of objective evidence. In recent years it has become a hot topic of concern in the field of dementia research since researchers have found that SCI patients are more likely to suffer from AD, thus it is likely to be an earlier stage of AD and MCI. There are however, great differences in the prediction effect of SCI. This paper systematically reviews recent researches status of subjective cognitive impairment, including the concepts and measurement of subjective cognitive impairment, brain changes and bio-markers, and the relationship between SCI and AD and prospects for the future research.

Key words: subjective cognitive impairment; Alzheimer's disease; prediction